



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer: 0 186 087  
A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85116016.8

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 277/82  
A 61 K 31/425

(22) Anmeldetag: 16.12.85

(30) Priorität: 22.12.84 DE 3447075  
13.03.85 DE 3508947(72) Erfinder: Hurnaus, Rudolf, Dr. Dipl.-Chem.  
Silcherstrasse 19  
D-7950 Biberach 1(DE)(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
02.07.86 Patentblatt 86/27(72) Erfinder: Kobinger, Walter, Prof. Dr.  
Belghofergasse 27  
A-1121 Wien(AT)(44) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE(72) Erfinder: Pichler, Ludwig, Dr.  
Gussheuastrasse 24/11  
A-1040 Wien(AT)(71) Anmelder: Dr. Karl Thome GmbH  
Postfach 1755  
D-7950 Biberach (Riss)(DE)(72) Erfinder: Bauer, Rudolf, Dr.  
Aarstrasse 4  
D-6200 Wiesbaden(DE)(72) Erfinder: Griss, Gerhart, Dr. Dipl.-Chem.  
verstorben(DE)(72) Erfinder: Miersa, Joachim, Dr.  
An den Welden 3  
D-6500 Mainz 33(DE)(72) Erfinder: Schneider, Claus, Dr. Dipl.-Chem.  
Albrecht-Dürer-Strasse 19  
D-6507 Ingelheim/Rhein(DE)(72) Erfinder: Hinzen, Dieter, Prof. Dr.  
Konrad-Adenauer-Strasse 26  
D-6501 Zornheim(DE)

(54)

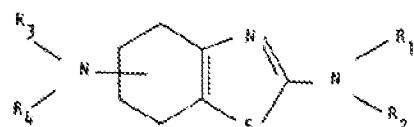
Tetrahydro-benzthiazole, deren Herstellung und deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als Arzneimittel.

(55) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Tetrahydrobenzthiazole der allgemeinen Formel

der Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome substituiert sein kann,

 $R_1$  ein Wasserstoffatom, eine Alkygruppe, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe oder $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethyl-enimino- oder Morpholinogruppe bedeuten, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der einer der Reste  $R_1$  oder  $R_3$  oder beide der Reste  $R_1$  und  $R_3$  einen Acylrest bedeuten, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Wirkung auf das Zentralnervensystem und/oder den Kreislauf.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an und für sich bekannten Verfahren herstellen.



. (1)

in der

$R_1$  ein Wasserstoffatom, eine Alkygruppe, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe, eine Alkanoylgruppe; eine Phenylalkyl- oder Phenylalkanoylgruppe, wobei die oben erwähnten Phenylkerne jeweils durch 1 oder 2 Halogenatome substituiert sein können,

$R_2$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkygruppe,

$R_3$  ein Wasserstoffatom, eine Alkygruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe, eine Alkanoylgruppe, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkanoylgruppe, wobei

EP 0 186 087 A1

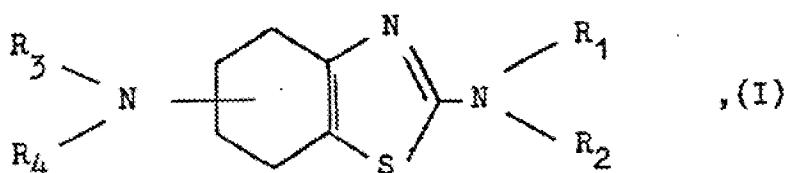
DR. KARL THOMAE GMBH  
D-7950 Biberach 1

Case 5/920 +  
Case 1/737  
Dr.Fl./Kp.

5 Tetrahydro-benzthiazole, deren Herstellung und deren Verwendung als Zwischenprodukte oder als Arzneimittel

---

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Tetrahydro-benzthiazole der allgemeinen Formel



deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bedeutet in der obigen allgemeinen Formel I einer der Reste R<sub>1</sub> oder R<sub>3</sub> oder beide der Reste R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> einen Acylrest, so stellen diese Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Wirkung auf das Zentralnervensystem und/oder den Kreislauf.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die oben erwähnten Phenylkerne jeweils durch 1 oder 2 Halogenatome substituiert sein können,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

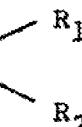
R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome substituiert sein kann,

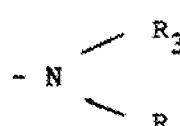
R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

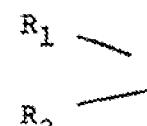
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe.

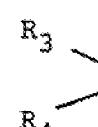
Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind

diejenigen, in denen die Gruppe  $\begin{array}{c} R_3 \\ \diagup \\ N - \\ \diagdown \\ R_4 \end{array}$  in 5- oder 6-Stellung steht.

Für die bei der Definition der Gruppen - N  und

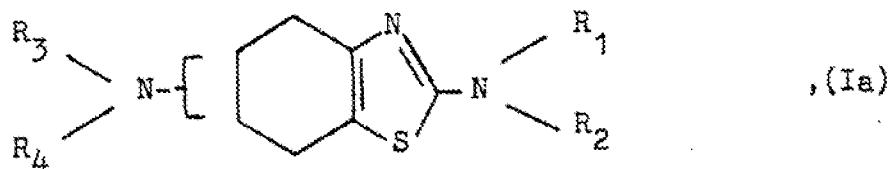
- N  kommt beispielsweise

für die  N-Gruppe die Bedeutung Amino-, Methyl-  
 5 amino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, n-Bu-  
 tylamino-, Isobutylamino-, tert.Butylamino-, n-Pentylamino-,  
 Isoamylamino-, n-Hexylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-,  
 Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Methyl-ethylamino-,  
 Methyl-n-propylamino-, Methyl-isopropylamino-, Ethyl-isopro-  
 pylamino-, Allylamino-, Buten-2-ylamino-, Hexen-2-ylamino-,  
 10 N-Methyl-allylamino-, N-Ethyl-allylamino-, N-n-Propyl-allyl-  
 amino-, N-n-Butyl-allylamino-, Propargylamino-, N-Methyl-  
 propargylamino-, N-n-Propyl-propargylamino-, Formylamino-,  
 Acetylamino-, Propionylamino-, Butanoylamino-, Hexanoyl-  
 amino-, N-Methyl-acetylamino-, N-Allyl-acetylamino-, N-Pro-  
 15 pargyl-acetylamino-, Benzylamino-, N-Methyl-benzylamino-,  
 2-Chlor-benzylamino-, 4-Chlor-benzylamino-, 4-Fluor-benzyl-  
 amino-, 3,4-Dichlor-benzylamino-, 1-Phenylethylamino-,  
 2-Phenylethylamino-, 3-Phenyl-n-propylamino-, Benzoylamino-,  
 Phenacetylamino- oder 2-Phenylpropionylaminogruppe und

20 für die  N-Gruppe die der Amino-, Methylamino-,  
 Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, n-Butylamino-,  
 Isobutylamino-, tert.Butylamino-, n-Pentylamino-, Isoamyl-  
 amino-, n-Hexylamino-, n-Heptylamino-, Dimethylamino-, Di-  
 ethylamino-, Di-n-propylamino-, Di-n-butylamino-, Methyl-  
 25 ethylamino-, Methyl-n-propylamino-, Methyl-isopropylamino-,  
 Ethyl-isopropylamino-, Allylamino-, Buten-2-ylamino-,  
 Hexen-2-ylamino-, Diallylamino-, N-Methyl-allylamino-,  
 N-Ethyl-allylamino-, N-n-Propyl-allylamino-, N-n-Butyl-

allylamino-, Propargylamino-, Butin-2-ylamino-, Hexin-2-yl-  
 amino-, Dipropargylamino-, N-Methyl-propargylamino-,  
 N-Ethyl-propargylamino-, Cyclopropylamino-, Cyclobutyl-  
 amino-, Cyclopentylamino-, Cyclohexylamino-, Cycloheptyl-  
 5 amino-, N-Methyl-cyclohexylamino-, N-Ethyl-cyclohexylamino-,  
 Formylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Butanoylamino-,  
 Pentanoylamino-, Hexanoylamino-, Heptanoylamino-, N-Methyl-  
 acetylamino-, N-Ethyl-acetylamino-, N-n-Propyl-acetylamino-,  
 N-Allyl-acetylamino-, Benzoylamino-, Fluorbenzoylamino-,  
 10 Chlorbenzoylamino-, Brombenzoylamino-, Phenylacetylamino-,  
 2-Phenylpropionylamino-, N-Methyl-benzoylamino-, N-Ethyl-  
 chlorbenzoylamino-, Dichlorbenzoylamino-, N-Cyclohexyl-ace-  
 tylamino-, Benzylamino-, Chlorbenzylamino-, Brombenzyl-  
 amino-, 1-Phenylethylamino-, 2-Phenylethylamino-, 2-Phenyl-  
 15 n-propylamino-, 3-Phenyl-n-propylamino-, N-Methyl-benzyl-  
 amino-, N-Ethyl-benzylamino-, N-Ethyl-chlorbenzylamino-,  
 N-Ethyl-2-phenylethylamino-, N-Acetyl-benzylamino-, N-Ace-  
 tyl-chlorbenzylamino-, N-Allyl-benzylamino-, N-Allyl-chlor-  
 benzylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylen-  
 20 imino- oder Morpholinogruppe in Betracht.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen  
 Formel I sind jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen  
 Formel



in der

25 R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3  
 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Benzyl-, 2-Chlor-benzyl-,  
 4-Chlor-benzyl-, 3,4-Dichlor-benzyl- oder Phenylethylgruppe,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Propargyl-, Benzyl-, Chlorbenzyl-, Phenylethyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe,

5 R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Allylgruppe oder

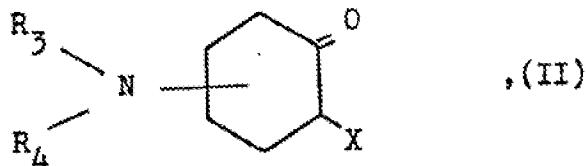
R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe bedeuten, insbesondere jedoch

10 diejenigen Verbindungen, in denen die

R<sub>3</sub>      N-Gruppe in 6-Stellung steht, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche  
R<sub>4</sub>      Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

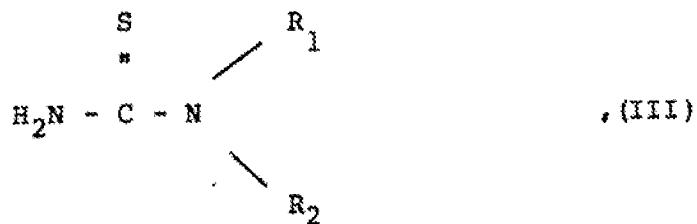
a) Umsetzung eines Cyclohexanons der allgemeinen Formel



in der

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> wie eingangs definiert sind und

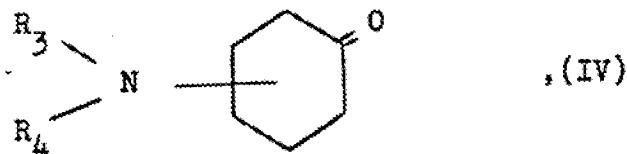
X eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B.  
20 ein Chlor- oder Bromatom, darstellen, mit einem Thioharnstoff der allgemeinen Formel



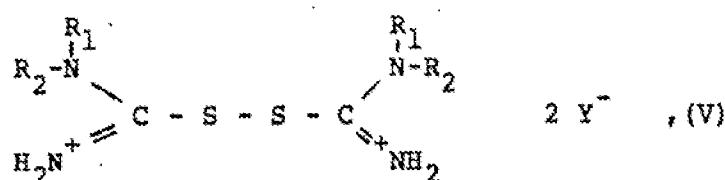
in der  
 $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird in der Schmelze oder in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Ethanol, Wasser/-  
5 Ethanol, Pyridin, Dioxan, Dioxan/Wasser, Eisessig, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, z.B. Natronlauge, Natriumacetat, Pyridin, Triethylamin  
10 oder N-Ethyl-diisopropylamin durchgeführt. - Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II müssen hierbei nicht isoliert werden.

b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
15  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_4$  wie eingangs definiert sind, mit einem Formamidindisulfid der allgemeinen Formel



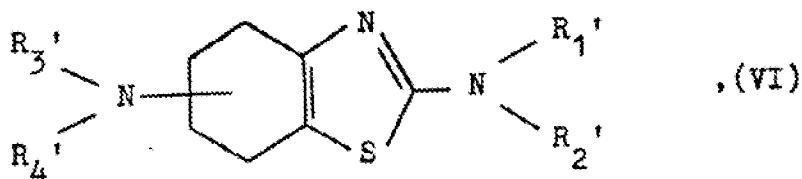
in der

$R_1$  und  $R_2$  wie eingangs definiert sind und  
 $Y^-$  ein Anion einer anorganischen oder organischen Säure  
darstellt.

5 Die Umsetzung wird vorzugsweise in der Schmelze oder in einem hochsiedenden Lösungsmittel wie Glykol, Dimethylformamid, Diphenylether oder Dichlorbenzol zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 25 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 70 und 150°C, durchgeführt.

10 c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  oder  $R_4$  ein Wasserstoffatom darstellt:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der

mindestens einer der Reste  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  oder  $R_4'$   
eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe wie eine Acyl- oder  
Alkoxycarbonylgruppe, z.B. eine Acetyl-, Propionyl-, Meth-

oxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe, oder auch  $R_1'$  und

20  $R_2'$  oder  $R_3'$  und  $R_4'$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom einen Imidorest, z.B. den Phthalimido-

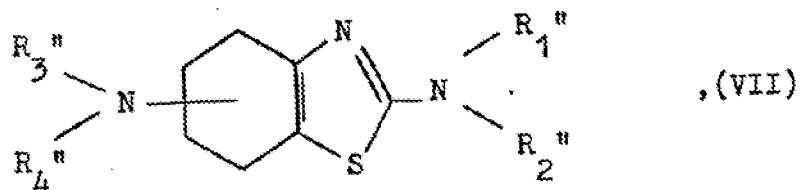
rest, bedeuten und

die übrigen der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  oder  $R_4$  die für  $R_1$  bis  $R_4$  eingangs erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der eingangs erwähnten Acylreste bedeuten.

Die Abspaltung eines Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in Gegenwart einer Base wie Natronlauge oder Kalilauge oder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure in einem wässrigen Lösungsmittel wie Wasser/- Ethanol, Wasser/Dioxan oder Wasser/Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Ein als Schutzrest verwendeter Imidorest wie der Phthalimidorest wird vorzugsweise mit Hydrazin in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/- Ethanol oder Wasser/Dioxan bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels abgespalten.

15 d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  oder  $R_4$  eine der eingangs erwähnten Alkyl- oder Phenylalkylgruppen bedeutet:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der mindestens einer der Reste  $R_1''$ ,  $R_2''$ ,  $R_3''$  oder  $R_4''$  einen der eingangs erwähnten Acyl- oder Phenylacetylreste darstellt und

die übrigen der Reste die für  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, mit einem Metallhydrid in einem Lösungsmittel.

Die Reduktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie  
5 Diethylether, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder  
Dioxan mit einem Metallhydrid, z.B. mit einem komplexen  
Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid, bei Temperaturen  
zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen  
zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

10 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
in der  $R_3$  eine der eingangs erwähnten Acylgruppen darstellt, wird die Umsetzung besonders vorteilhaft mit Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 30°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

15 e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  oder  $R_4$  eine der eingangs erwähnten Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkylgruppen bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

,(VIII)

20 in der  
mindestens einer der Reste  $R_1''$ ,  $R_2''$ ,  $R_3''$  oder  
 $R_4''$  ein Wasserstoffatom darstellt und die übrigen der  
Reste  $R_1''$ ,  $R_2''$ ,  $R_3''$  oder  $R_4''$  die für  $R_1$  bis  
25  $R_4$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, mit einer Ver-

$R_5$  - Z , (IX)

in der

$R_5$  eine der für  $R_1$  bis  $R_4$  eingangs erwähnten Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkylgruppen und Z eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder 5 einen Sulfonsäurerest, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methoxysulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder Z zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes  $R_5$  ein Sauerstoffatom bedeuten.

Die Umsetzung wird in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton, Acetonitril 10 oder Dimethylsulfoxid mit einem Alkylierungsmittel wie Methyljodid, Dimethylsulfat, Ethylbromid, Diethylsulfat, Allyljodid, Benzylbromid, 2-Phenylethylbromid oder Methyl-p-toluolsulfonat, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie

15 Natronlauge, Kaliumcarbonat, Natriumhydrid, Kalium-tert.butylat oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 30°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

20 Die Alkylierung des Stickstoffatoms kann auch mittels Formaldehyd/Ameisensäure bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder mit einer entsprechenden Carbonylverbindung und einem komplexen Metallhydrid wie Natriumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid in 25 einem Lösungsmittel wie Wasser/Methanol, Ethanol, Ethanol/-Wasser, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> oder R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom darstellen, so kann diese mittels entsprechende Acylierung in eine entsprechende Verbindung der 5 allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> oder R<sub>3</sub> einen der eingangs erwähnten Acylreste darstellt, übergeführt werden.

Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Chloroform, Tetrachlor-10 kohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Eisessig, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, N,N'-Dicyclo-15 hexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, oder eines die Aminogruppe aktivierenden Mittels, z.B. Phosphortrichlorid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25°C und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten 20 Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden, des Weiteren kann während der Umsetzung entstehendes Wasser durch azeotrope Destillation, z.B. durch Erhitzen mit Toluol am Wasserabscheider, oder durch Zugabe eines Trockenmittels wie Magnesiumsulfat 25 oder Molekularsieb abgetrennt werden.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum enthalten, lassen sich in ihre Enantiomeren nach üblichen Methoden auftrennen, bei-

spielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase, mittels fraktionierter Kristallisation ihrer diastereomeren Salze oder mittels Säulenchromatographie ihrer Konjugate mit optisch aktiven Hilfssäuren wie Weinsäure,  
5 0,0-Dibenzoyl-weinsäure, Camphersäure, Camphersulfonsäure oder  $\alpha$ -Methoxy-phenylessigsäure.

Perner lassen sich die erhaltenen Verbindungen in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder  
10 organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IX sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren.  
15

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Halogenierung des entsprechenden Cyclohexanons, welches seinerseits durch Oxidation des entsprechenden  
20 Cyclohexanols und gegebenenfalls anschließende Alkylierung und/oder Acylierung hergestellt wird.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VI, VII und VIII erhält man durch Kondensation eines entsprechenden  $\alpha$ -Brom-cyclohexanons mit einem  
25 entsprechenden Thioharnstoff.

Wie bereits eingangs erwähnt, stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_1$  bis  $R_4$  einen der eingangs erwähnten Acylreste darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen  
30 der allgemeinen Formel I dar, in denen  $R_1$  bis  $R_4$  mit

Ausnahme der eingangs erwähnten Acylreste die für R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen aufweisen. Diese Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Säureadditions-salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf,  
5 insbesondere eine Wirkung auf den Blutdruck, eine herzfrequenzsenkende Wirkung und eine Wirkung auf das Zentralnervensystem, insbesondere eine Dopaminrezeptor-stimulierende Wirkung.

Beispielsweise wurde daher bei den Verbindungen

10 A = 2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid,

B = 2-Amino-6-pyrrolidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid,

15 C = 2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid,

D = 2-Allylamino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benz-thiazol-dihydrochlorid,

E = 6-[N-Allyl-N-(4-chlor-benzyl)-amino]-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid und

20 F = 2-Amino-6-diallylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

zur Untersuchung der Beeinflussung präsynaptischer Dopamin-rezeptoren zunächst die Wirkung auf die exploratorische Aktivität von Mäusen untersucht und anschließend, nach Abklä-  
25 rung einer Wirkung auf postsynaptische Dopaminrezeptoren (Motilität an mit Reserpin vorbehandelten Tieren), die Be-einflussung des Dopaminturnovers und der Dopaminsynthese wie folgt bestimmt:

1. Hemmung der exploratorischen Aktivität

Die Aktivitätsmessung erfolgte in Beobachtungskäfigen, die mit einer Infrarotlichtschranke versehen sind. Gemessen wird die Häufigkeit der Unterbrechung des Lichtstrahles durch eine Gruppe von 5 Mäusen innerhalb von 5 Minuten. Gruppen von jeweils 5 Tieren erhalten die zu untersuchende Substanz, falls nichts anderes angegeben ist, in einer Dosis von 10 mg/kg subkutan injiziert. 1 Stunde später werden die Tiere in die Beobachtungskäfige gebracht, wo sofort mit der Messung der exploratorischen Aktivität über 5 Minuten begonnen wird. Parallel bzw. alternierend zu Gruppen, die mit Testsubstanz behandelt wurden, werden kochsalzbehandelte Kontrollgruppen (0,9%ig; 0,1 ml/10 g Körpergewicht subkutan) untersucht.

15 Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

	Substanz	Dosis (mg/kg s.c.)	Hemmung der Aktivität in Prozent gegenüber kochsalzbehandelten Kontrollen
20	A	2,7 <sup>1</sup>	50
	B	10,0	94
	C	10,0	20 <sup>2</sup>
	D	10,0	76 <sup>2</sup>
	E	10,0	56 <sup>2</sup>
	F	10,0	60 <sup>2</sup>

1) abgelesen von Dosis Wirkungskurve im Bereich 1-10 mg/kg subkutan

2) Explorationsmessung: 75 Minuten nach Substanzapplikation

2. Bestimmung der Dopaminturnoverhemmung

Die Dopaminturnoverhemmung wurde an Mäusen gemessen. Bei Tieren, die mit  $\alpha$ -Methylparatyrosin (AMPT) (250 mg/kg intraperitoneal) zum Zeitpunkt 15 Minuten des Experiments behandelt werden, fällt die Dopaminkonzentration im Gesamthirn mit fortschreitender Versuchsdauer ab. Durch Substanzen, die an Autorezeptoren wirken, kann der Dopaminabfall (im Vergleich zu mit Kochsalzlösung behandelten Kontrolltieren) verhindert werden.

Testsubstanzen werden zum Zeitpunkt 0 des Experiments - so weit nicht anders angegeben - mit 5 mg/kg s.c. appliziert. Zum Zeitpunkt 4 Stunden und 15 Minuten des Experiments werden die Tiere getötet und die Gehirne der Dopaminbestimmung mittels Hochdruckflüssigkeitchromatographie mit elektrochemischer Detektion zugeführt. Bestimmt wird die durch die Testsubstanz bewirkte prozentuelle Hemmung des durch AMPT induzierten Dopaminabfalls.

	Substanz	Dosis (mg/kg s.c.)	% Hemmung des AMPT-Effektes
20	A	0,95 <sup>1</sup>	50
	B	5	67
	C	5	52
	E	5	32

1) abgelesen von Dosis Wirkungskurve im Bereich von 25 0,5-3 mg/kg s.c.

3. Bestimmung der Dopaminsynthesehemmung

Hierzu erhalten 5 Tiere, sofern nicht anders angegeben ist, jeweils 10 mg/kg s.c. der zu untersuchenden Substanz. Nach 5

Minuten erfolgt die Gabe von 750 mg/kg i.p.  $\gamma$ -Butyrolacton, um über Blockade der präsynaptischen Impulsleitung den Einfluß postsynaptischer Rückkopplungsschleifen auf die Dopaminsyntheserate auszuschließen. Dies führt zu einer be-  
5 trächtlichen Steigerung der DOPA- bzw. Dopaminsynthese. Zur Hemmung der Decarboxylierung von DOPA werden nach weiteren 5 Minuten 200 mg/kg i.p. 3-Hydroxybenzyl-hydrazin-hydrochlorid appliziert. 40 Minuten nach Substanzgabe werden die Tiere getötet und das Corpus striatum präpariert. Die Messung des  
10 DOPA-Gehaltes erfolgt mit Hilfe von HPLC mit elektrochemischer Detektion (Standard: Dihydroxibenzylamin).

Bestimmt wird die durch die Testsubstanz bewirkte prozentuelle Hemmung der durch  $\gamma$ -Butyrolacton stimulierten Dopaakkumulation gegenüber den mit 0,9%iger Kochsalzlösung behan-  
15 delten Kontrolltieren.

Die Ergebnisse dieses Versuches sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Substanz	Dosis (mg/kg s.c.)	Hemmung der Dopaakkumulation in % gegenüber kochsalzbehandelten Kontrollen
A	0,55 <sup>1</sup>	50
C	10	60

1) abgelesen von Dosiswirkungskurve im Bereich 0,1-1,0 mg/kg  
25 subkutan.

4. Bestimmung der Anti-Parkinsonismus- bzw. der Anti-Parkinson-Wirkung

Die Entdeckung des Neurotoxins 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (MPTP) (Langston et al., Science 219, 979

5 (1983)) hat ein Tiermodell für die Parkinson'sche-Erkrankung zur Verfügung gestellt.

Das durch MPTP beim Menschen und beim Affen ausgelöste, irreversible, neurologische Krankheitsbild ähnelt in seiner klinischen, pathologischen, biochemischen und pharmakolo-

10 gischen Ausprägung weitgehend der idiopathischen Parkinson'schen Erkrankung (Markey et al., Nature 311, 464 (1984)).

Ursache dieser überzeugenden Übereinstimmung ist die Tatsache, daß MPTP selektiv jene kleine Gruppe dopaminerger Nervenzellen in der Substantia nigra des Gehirns zerstört,

15 welche auch bei der natürlich auftretenden Parkinson'schen Erkrankung durch degenerative Prozesse zerstört werden. Es wird gar diskutiert, daß auch die Ursache der idiopathischen Parkinson'schen Erkrankung im Organismus entstehendes MPTP oder eine ähnliche chemische Verbindung ist (Snyder, S.H.,

20 Nature 311, 514 (1984)). Möglicherweise bedingt durch den spezifischen Metabolismus des MPTP ist die klinische Ausprägung des MPTP-Parkinson'bildes bisher außer beim Menschen nur beim Affen nachweisbar.

Das an Rhesusaffen verwirklichte MPTP-Modell ist daher in 25 hervorragendem Maße geeignet, die Wirkung von Anti-Parkinson-Medikamenten zu prüfen. 7 Rhesusaffen wurden mit MPTP (3 Tage lang 1 x 0,15 mg/kg i.m. täglich, 3 Tage Pause, 3 Tage lang 1 x 0,30-0,40 mg/kg täglich) appliziert und wiesen folgende Symptome auf: die Tiere waren akinetisch und nicht in 30 der Lage, Wasser und Futter aufzunehmen. Sie zeigten eine typische gebeugte Haltung; gelegentlich traten kataleptische

Zustände auf. Die Extremitäten wiesen einen Rigor auf, welcher bei passiver Bewegung von klonischen Krämpfen durchbrochen wurde. Willkürbewegungen des Rumpfes und der Extremitäten waren in der Regel durch stärkste, schmerzhafte

5 Reize nicht auszulösen.

Nach der intramuskulären Gabe von Verbindung C (10-100 µg/kg) traten im zeitlichen Abstand von 5 bis 10 min erste Willkürbewegungen auf, die in den folgenden 10 bis 30 min von einer allmählichen, weitestgehenden Normalisierung 10 der Motorik gefolgt war. Die Tiere waren in der Lage Nahrung aufzunehmen. Sie verhielten sich innerhalb ihrer Käfige regelrecht, dies galt auch hinsichtlich Vigilanz und artspezifischen Verhaltens. Als Restsymptomik wurden gelegentlich vorübergehender, leichter Ruhetremor und Verringerung der 15 groben Kraft registriert. Eine Sedation trat nicht ein. Die Hautdurchblutung erschien gegenüber dem Zustand vor Gabe der Verbindung C gesteigert.

Die Wirkung von Verbindung C ließ nach ca. 5 bis 7 Stunden nach, und die Tiere verfielen wieder in die oben beschriebene Parkinson-Symptomatik; eine erneute Applikation dieser Verbindung führt wieder zur Besserung bzw. weitgehenden Aufhebung der klinisch pathologischen Erscheinung. Die vorteilhafte Wirkung der Verbindung wurde an jedem einzelnen Tier somit mehrfach reproduziert.

25 Nebenwirkungen traten in den bisher angewandten Dosierungen nicht in Erscheinung.

Ferner sind die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen weitgehend untoxisch. So konnten bei der Untersuchung der Substanzen an Mäusen mit Dosen zwischen 27 und 50 mg/kg s.c. 30 keine Todesfälle festgestellt werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zur Behandlung von zentralnervösen, neuropsychiatrischen Erkrankungen, insbesondere der Schizophrenie, zur Behandlung des Parkinsonismus bzw. Parkinson'schen-Erkrankung und/oder zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, insbesondere der Hypertonie.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Säureadditionsalze, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirkstoffen, in die üblichen galenischen Anwendungsformen wie Drägées, Tabletten, Pulver, Suppositorien, Suspensionen, Tropfen oder Ampullen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt hierbei 1 bis 4 x täglich 0,01 - 0,5 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise jedoch 0,1 - 0,3 mg/kg Körpergewicht.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

4-[N-(4-Chlor-benzyl)-amino]-cyclohexanol

75,8 g (0,5 Mol) 4-Amino-cyclohexanol-hydrochlorid werden in  
60 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 36 g (0,26 Mol)  
5 Kaliumcarbonat und 500 ml Toluol bis zur Beendigung der  
Wasserabscheidung am Wasserabscheider gekocht. Dann werden  
unter weiterem Kochen am Wasserabscheider langsam 71,7 g  
(0,5 Mol) 4-Chlorbenzaldehyd zugegeben. Nachdem sich die  
berechnete Menge Wasser abgeschieden hat, wird auf Wasser  
10 gegeben und die Toluolphase abgetrennt und eingeengt. Der  
Einengungsrückstand wird in 500 ml Ethanol gelöst und unter  
Rühren portionsweise mit 19 g (0,5 Mol) Natriumborhydrid  
versetzt. Nach Stehen über Nacht wird eingeengt, mit Wasser  
versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen  
15 und Einengen der Extrakte wird der Rückstand aus Essig-  
säure-ethylester umkristallisiert.  
Ausbeute: 93,4 g (78 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 103-104°C  
Ber.: C 65,12 H 7,57 N 5,84 Cl 14,79  
20 Gef.: 65,21 7,68 5,93 14,65

Analog Beispiel A wurde unter Verwendung von Propionaldehyd  
folgende Verbindung hergestellt:

4-n-Propylamino-cyclohexanol  
Ausbeute: 12,4 % der Theorie,  
25 Schmelzpunkt: < 20°C  
Ber.: m/e = 157  
Gef.: m/e = 157

Beispiel B

4-[N-(4-Chlor-benzyl)-methylamino]-cyclohexanol

---

7,2 g (30 mMol) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-amino]-cyclohexanol werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von  
5 2,2 g (16 mMol) Kaliumkarbonat tropfenweise mit 4,26 g (30 mMol) Methyljodid versetzt. Nach Abklingen der leicht exothermen Reaktion wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die eingeeengten Extrakte werden zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert (Fließmittel:  
10 Methylenechlorid/Methanol = 20/1).  
Ausbeute: 3,3 g (43,4 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 74-75°C

Ber.:	C	66,26	H	7,94	N	5,52	Cl	13,97
Gef.:		66,36		7,95		5,46		13,81

15 Analog Beispiel B wurden folgende Verbindungen hergestellt:

4-Hexamethylenimino-cyclohexanol

---

Hergestellt aus 4-Amino-cyclohexanol und 1,6-Dibromhexan.  
Ausbeute: 47,3 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: < 20°C

20 Ber.: m/e = 197  
Gef.: m/e = 197

4-Diallylamino-cyclohexanol

---

Hergestellt aus 4-Aminocyclohexanol und Allylbromid.  
Ausbeute: 51 % der Theorie,  
25 Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: m/e = 195  
Gef.: m/e = 195

4-Piperidino-cyclohexanol

Hergestellt aus 4-Amino-cyclohexanol und 1,5-Dibrompentan.

Ausbeute: 65,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°C

5 Ber.: m/e = 183

Gef.: m/e = 183

4-Pyrrolidino-cyclohexanol

Hergestellt aus 4-Amino-cyclohexanol und 1,4-Dibrom-butan.

Ausbeute: 35,8 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: m/e = 169

Gef.: m/e = 169

Beispiel C

4-Diethylamino-cyclohexanol

15 28,75 g (0,25 Mol) 4-Amino-cyclohexanol werden unter Zusatz von 20 g (0,5 Mol) Natriumhydroxid in 150 ml Wasser gelöst und tropfenweise mit 65,6 ml (0,5 Mol) Diethylsulfat versetzt. Hierbei erwärmt sich der Ansatz auf 65°C. Man führt eine Stunde bei 70°C nach, gibt dann auf Eis und extrahiert 20 mit Chloroform.

Ausbeute: 18,2 g (42,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: m/e = 171

Gef.: m/e = 171

Beispiel D

4-[N-(4-Chlor-benzyl)-amino]-cyclohexanon

23,9 g (0,1 Mol) 4-[N-(4-Chlorbenzyl)-amino]-cyclohexanol werden in 125 ml Eiswasser suspendiert und mit 32 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Anschließend gibt man 29,4 g (0,1 Mol) Kaliumdichromat in 2 Portionen zu und erwärmt 5 Stunden auf 50°C. Dann kühlt man ab, stellt mit Na-tronlauge alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Einengen erhält man eine gelblich gefärbte ölige Flüssigkeit.  
10 Ausbeute: 8,2 g (34 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: < 20°C  
Ber.: m/e = 237/239  
Gef.: m/e = 237/239

Analog Beispiel D wurden folgende Verbindungen hergestellt:

15 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-methylamino]-cyclohexanon

Ausbeute: 38 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: < 20°C  
Ber.: m/e = 251/253  
Gef.: m/e = 251/253

20 4-Diallylamino-cyclohexanon

Ausbeute: 21 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: < 20°C  
Ber.: m/e = 193  
Gef.: m/e = 193

25 4-Piperidino-cyclohexanon

Ausbeute: 22,2 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: < 20°C  
Ber.: m/e = 181  
Gef.: m/e = 181

## 4-Pyrrolidino-cyclohexanon

Ausbeute: 45,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: &lt; 20°C

Ber.: m/e = 167

5 Gef.: m/e = 167

## 4-Diethylamino-cyclohexanon

Ausbeute: 49,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: &lt; 20°C

Ber.: m/e = 169

10 Gef.: m/e = 169

## 4-n-Propylamino-cyclohexanon

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: &lt; 20°C

Ber.: m/e = 155

15 Gef.: m/e = 155

Beispiel E

## 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-methylamino]-cyclohexanon

8,4 g (35 mMol) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-amino]-cyclohexanon werden in 50 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und nach 20 Zugabe von 2,6 g (18,7 mMol) Kaliumcarbonat bei 25-30°C tropfenweise mit 5,0 g (35 mMol) Methyljodid versetzt. Nach Stehen über Nacht wird eingeeengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und eingeeengt.

25 Ausbeute: 8,1 g (93 % der Theorie),

Schmelzpunkt: &lt; 20°C

Ber.: m/e = 251/253

Gef.: m/e = 251/253

Analog Beispiel E wurden folgende Verbindungen hergestellt:

4-[N-Allyl-N-(4-chlor-benzyl)-amino]-cyclohexanon

Ausbeute: 70,7 % der Theorie

Schmelzpunkt: < 20°C

5 Ber.: m/e = 277/279

Gef.: m/e = 277/279

4-[N-(4-Chlor-benzyl)-ethylamino]-cyclohexanon

Ausbeute: 30 % der Theorie

Schmelzpunkt: < 20°C

10 Ber.: m/e = 265/267

Gef.: m/e = 265/267

Beispiel F

4-Hexamethylenimino-cyclohexanon

---

Zur Suspension von 107,5 g (0,5 Mol) Pyridiniumchlorochromat  
15 und 40 g (0,5 Mol) Natriumacetat in 700 ml Methylenchlorid  
tropft man bei 20-25°C die Lösung von 47 g (0,5 Mol) 4-Hexa-  
methylenimino-cyclohexanol in 300 ml Methylenchlorid. Nach  
einstündigem Rühren bei 20°C gibt man auf Eiswasser und Na-  
tronlauge und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach dem  
20 Trocknen und Einengen der Extrakte hinterbleibt eine farb-  
lose ölige Flüssigkeit.

Ausbeute: 16,8 g (35,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: < 20°C

Ber.: m/e = 195

25 Gef.: m/e = 195

Beispiel 1

2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-  
dihydrochlorid

2,82 g (0,02 Mol) 4-Dimethylamino-cyclohexanon werden in  
5 20 ml Eisessig gelöst, mit 4,7 ml 36%iger Bromwasserstoff-  
säure in Eisessig versetzt und unter Kühlung tropfenweise  
mit einer Lösung von 1,0 ml (0,02 Mol) Brom in 12 ml Eis-  
essig behandelt. Anschließend engt man im Vakuum ein und  
digiert den Rückstand mehrfach mit Diethylether. Die  
10 Etherextrakte werden verworfen und der Rückstand in 50 ml  
Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 3,04 g (40 mMol) Thioharn-  
stoff wird 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird einge-  
engt, mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform  
extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen der Extrakte wird  
15 an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Fließmittel:  
Chloroform/Methanol = 1/1). Anschließend wird die Base  
(Schmelzpunkt: 191°C) in Aceton gelöst und mit isopropano-  
lischer Salzsäure in das Dihydrochlorid überführt.  
Ausbeute: 1,09 g (20 % der Theorie),  
20 Schmelzpunkt: 272°C  
Ber.: C 40,00 H 6,34 N 15,55 Cl 26,24  
Gef.: 39,63 6,55 15,31 26,29

Aus den entsprechenden Ketonen wurden analog Beispiel 1 die  
nachfolgenden Tetrahydrobenzthiazole hergestellt:

25 2-Amino-6-diethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol  
Ausbeute: 25 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 182-183°C  
Ber.: C 58,62 H 8,49 N 18,64  
Gef.: 58,65 8,72 18,50

2-Amino-6-piperidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 280°C

5	Ber.:	C	46,45	H	6,82	N	13,55	Cl	22,85
	Gef.:		46,37		6,75		13,41		22,95

2-Amino-6-pyrrolidino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Ausbeute: 24,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 204-206°C

10	Ber.:	C	59,15	H	7,67	N	18,81		
	Gef.:		59,50		7,74		18,95		

2-Amino-6-diallylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 19 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: 242°C

	Ber.:	C	48,44	H	6,56	N	13,03	Cl	22,00
	Gef.:		47,90		6,49		12,95		22,21

2-Amino-6-[N-(4-chlor-benzyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

20 Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 146°C

	Ber.:	C	57,23	H	5,49	N	14,30	Cl	12,06
	Gef.:		56,93		5,56		13,86		12,04

2-Amino-6-[N-(4-chlor-benzyl)-methylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

25 Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 163°C

	Ber.:	C	58,69	H	5,89	N	13,64	Cl	11,51
	Gef.:		58,50		5,94		13,49		11,55

30 2-Amino-6-[N-(4-chlor-benzyl)-ethylamino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 258°C (Zersetzung)

Ber.: C 48,67 H 5,61 N 10,64 Cl 26,94

Gef.: 48,30 5,85 10,57 26,97

5 2-Amino-6-[N-allyl-N-(4-chlor-benzyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 46,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240°C (Zersetzung)

Ber.: C 50,19 H 5,45 N 10,33 Cl 26,14

10 Gef.: 49,84 5,68 9,97 26,04

2-Amino-6-hexamethylenimino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 15,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 295°C (Zersetzung)

15 Ber.: C 48,17 H 7,14 N 12,95 Cl 21,86

Gef.: 47,90 7,34 12,44 21,64

2-Allylamino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Hergestellt aus 4-Dimethylamino-cyclohexanon durch Bromierung und anschließende Umsetzung mit Allylthioharnstoff.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 248°C

Ber.: C 46,45 H 6,82 N 13,54 Cl 22,85

Gef.: 46,30 7,00 13,29 22,99

25 2-Amino-5-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-Dimethylamino-cyclohexanon.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194°C

30 Ber.: C 40,00 H 6,34 N 15,55 Cl 26,24

Gef.: 39,74 6,37 15,15 25,96

2-Amino-5-morpholino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-Morpholino-cyclohexanon

Ausbeute: 7,4 g (20 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: 237-238°C

Ber.: C 42,31 H 6,13 N 13,46

Gef.: 42,00 6,29 13,13

Beispiel 2

2,6-Diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

---

10 a) 4-(Phthalimido)-cyclohexanol

75,5 g (0,5 Mol) 4-Aminocyclohexanol-hydrochlorid und 74,0 g (0,5 Mol) Phthalsäureanhydrid werden nach Zusatz von 65 g (0,5 Mol) Ethyl-diisopropyl-amin und 1000 ml Toluol 36 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Dann wird mit Wasser ver-

15 setzt, die Toluolphase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingeengt. Der Einengungsrückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 95 g (77,8 % der Theorie),

20 Schmelzpunkt: 175-176°C

b) 4-(Phthalimido)-cyclohexanon

95 g (0,388 Mol) 4-(Phthalimido)-cyclohexanol werden in 600 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe von 450 ml Wasser und 120 ml Schwefelsäure portionsweise mit 90 g (0,3 Mol) 25 Kaliumdichromat versetzt. Die Innentemperatur des Ansatzes wird hierbei durch leichte Kühlung zwischen 25 und 30°C gehalten. Man röhrt 3 Stunden nach, trennt dann die Chloroformphase ab und extrahiert noch zweimal mit Chloroform.

Nach dem Trocknen und Einengen der Extrakte erhält man 82 g  
30 (86,9 % der Theorie).

c) 2-Amino-6-phthalimido-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

48,6 g (0,2 Mol) 4-(Phthalimido)-cyclohexanon werden analog Beispiel 1 mit 32 g (0,2 Mol) Brom bromiert und anschließend mit Thioharnstoff in das 2-Amino-6-phthalimido-4,5,6,7-5 tetrahydro-benzthiazol übergeführt.

Ausbeute: 30 g (50 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 244-246°C (Zersetzung)

Ber.: C 60,18 H 4,38 N 14,04

Gef.: 60,05 4,25 13,95

10 d) 2,6-Diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

9,5 g (31,7 mMol) 2-Amino-6-phthalimido-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol werden in 100 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 1,8 g (36 mMol) Hydrazinhydrat 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird eingeeengt und im Fließmittel 15 Methanol an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt.

Dann wird in Ethanol mit ethanolischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 2,0 g (26 % der Theorie),

Schmelzpunkt: > 315°C (Zersetzung)

20 Ber.: C 34,72 H 5,41 N 17,35 Cl 29,25

Gef.: 35,00 5,26 16,95 29,10

Beispiel 3

6-Acetylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-hydrobromid

25 Zu einer Lösung von 155 g (1,0 Mol) 4-Acetylamino-cyclohexanon in 1,5 l Eisessig werden 160 g (1,0 Mol) Brom getropft. Bei Raumtemperatur wird 3 Stunden gerührt. Zu dem Reaktions-

gemisch werden 152,0 g (2,0 Mol) Thioharnstoff gegeben und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen.

5 Ausbeute: 73 g (37 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 292-293°C (Zersetzung)

Ber.: C 36,99 H 4,83 N 14,38

Gef.: 36,82 4,76 14,18

Durch Röhren des Hydrobromids in wässriger Kaliumcarbonat-

10 Lösung und anschließendem Absaugen erhält man die freie Base vom Schmelzpunkt 194-196°C (Methanol).

Analog Beispiel 3 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

6-Acetylamino-2-allylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 194-196°C

15 Ber.: m/e = 251

Gef.: m/e = 251

6-Acetylamino-2-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 238-240°C

20 Ber.: C 53,30 H 6,71 N 18,65

Gef.: 53,18 6,78 18,41

6-Acetylamino-2-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Ausbeute: 51 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 170-171°C

Ber.: C 55,20 H 7,16 N 17,56

Gef.: 55,15 7,17 17,58

Beispiel 4

2,6-Diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrobromid

---

3 g (0,01 Mol) 6-Acetylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-hydrobromid werden in 20 ml halbkonzentrierter 5 Bromwasserstoffsäure gelöst und 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,8 g (82 % der Theorie),

Schmelzpunkt: > 315°C,

10 Schmelzpunkt der Base: 233-236°C

Ber.: C 25,39 H 3,96 N 12,69

Gef.: 25,34 3,93 12,51

Analog Beispiel 4 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

6-Amino-2-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-hydrobromid  
15

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 262-263°C

Ber.: C 36,37 H 5,34 N 15,90

Gef.: 36,30 5,45 15,82

20 2-Allylamino-6-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-oxalat

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 164-165°C (Zersetzung)

Ber.: m/e = 209

Gef.: m/e = 209

25 6-Amino-2-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrobromid

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 270°C (Zersetzung)

Ber.: C 30,10 H 4,77 N 11,70

30 Gef.: 30,13 4,84 11,68

Beispiel 5

2-Amino-6-[N-(2-phenyl-ethyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

5 Zu einer Lösung aus 3,4 g (0,02 Mol) 2,6-Diamino-tetrahydro-benzthiazol in 34 ml Dimethylformamid werden 5 g (0,022 Mol) 2-Phenyl-ethylbromid und 2,6 g Kaliumkarbonat gegeben und die Reaktionsmischung bei 100°C 3 Stunden geführt. Anschließend wird das ausgefallene Kaliumbromid abgesaugt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird an  
10 Kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester/Methanol = 80/20 + 3 % Ammoniak). Durch Zugabe etherischer Salzsäure kristallisiert die gewünschte Verbindung.  
Ausbeute: 2,1 g (30 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 289-291°C  
15 Ber.: C 52,02 H 6,11 N 12,13  
Gef.: 51,82 6,13 12,16

Analog Beispiel 5 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

20 2-Amino-6-isopropylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid  
Ausbeute: 28 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 295-296°C (Zersetzung)  
Ber.: C 42,25 H 6,74 N 14,78  
Gef.: 41,95 7,09 14,50

25 2-Amino-6-isobutylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid  
Ausbeute: 35 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 268°C (Zersetzung)  
Ber.: C 44,29 H 7,10 N 14,09  
Gef.: 43,97 7,17 13,97

6-Allylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 282-283°C (Zersetzung)

5	Ber.:	C 42,56	H 6,07	N 14,89
	Gef.:	42,17	6,07	14,71

2-Amino-6-[N-(2-chlor-benzyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 40 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: > 280°C (Zersetzung)

Ber.:	C 45,85	H 4,95	N 11,45
Gef.:	45,50	4,86	11,08

2-Amino-6-propargylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

15 Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 268-270°C (Zersetzung)

Ber.:	C 42,86	H 5,40	N 15,00
Gef.:	42,78	5,59	14,79

2-Amino-6-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydro-

20 bromid

Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 312-313°C (Zersetzung)

Ber.:	C 27,84	H 4,38	N 12,18
Gef.:	27,78	4,46	12,21

25 Beispiel 6

2-Amino-6-di-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid-monohydrat

---

Zu einer Lösung von 3,4 g (0,02 Mol) 2,6-Diamino-4,5,6,7-

tetrahydro-benzthiazol in 50 ml Methanol werden 10 g (0,08 Mol) n-Propylbromid und 11,1 g Kaliumcarbonat gegeben und 3 Tage am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Das

5 Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel (Fließmittel: Methylenechlorid/Methanol = 80/20) chromatographiert. Die entsprechende Fraktion wird eingeengt und die gewünschte Verbindung als Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 1,9 g (28 % der Theorie),

10 Schmelzpunkt: 271-273°C

Ber.:	C 45,34	H 7,90	N 12,20
Gef.:	45,00	7,98	12,00

#### Beispiel 7

2-Amino-6-n-butylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihy-

15 drochlorid

---

zu einer Lösung aus 3,4 g (0,02 Mol) 2,6-Diamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol in 34 ml Dimethylformamid werden 1,8 g (0,022 Mol) n-Butanal gegeben und 1 Stunde auf 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung mit

20 0,8 g (0,02 Mol) Natriumborhydrid versetzt und 30 Minuten auf 50°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend entfernt. Der Rückstand wird unter Eiskühlung mit 20 ml Wasser und 2N Salzsäure bis pH=1 versetzt. Die wässrige Lösung wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird verworfen. Die wässrige Phase wird mit

25 Kaliumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Unter Zusatz von etherischer Salzsäure kristallisiert die Verbindung.

30 Ausbeute: 2,3 g (39 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 254-256°C

Ber.:	C 44,29	H 7,10	N 14,09
Gef.:	44,44	7,31	14,07

Analog Beispiel 7 wurden nachfolgende Verbindungen hergestellt:

2-Amino-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

5 Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 296-297°C

Ber.: C 40,00 H 6,34 N 15,55

Gef.: 39,97 6,41 15,35

2-Amino-6-n-pentylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-semi-

10 fumarat

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 270°C

Ber.: C 56,54 H 7,79 N 14,13

Gef.: 56,13 7,80 13,97

15 2-Amino-6-n-hexylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 49 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 272-274°C

Ber.: C 47,85 H 7,72 N 12,88

20 Gef.: 47,96 7,65 12,71

2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 286-288°C

25 Ber.: C 42,25 H 6,74 N 14,78

Gef.: 42,05 6,77 14,57

(-) 2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 270-272°C

30  $\alpha_{D}^{20} = -56^\circ$  (c=1, Methanol)

(+) 2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: 270-272°C

$\alpha_D^{20} = +56^\circ$  (c=1, Methanol)

5 2-Amino-6-cyclopentylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dioxalat

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 212-213°C

Ber.: C 46,04 H 5,55 N 10,07

10 Gef.: 45,95 5,28 10,08

2-Amino-6-cyclohexylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 288-290°C

15 Ber.: C 48,14 H 7,15 N 12,96

Gef.: 47,88 7,16 12,74

Beispiel 8

6-Ethylamino-2-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

20 Eine Lösung aus 1 g (0,0044 Mol) 6-Acetylamino-2-methylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran wird mit 0,4 g (0,01 Mol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 50 g einer 40%igen Diammoniumtartratlösung  
25 zugetropft. Die organische Phase wird abgetrennt und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Fließmittel: Methylenechlorid/Methanol = 80/20). Die entsprechende Fraktion wird eingeeengt. Unter Zugabe von etherischer Salzsäure kristallisiert die Verbindung.

30 Ausbeute: 0,3 g (33 % der Theorie), Schmelzpunkt: > 260°C;

Ber.: m/e = 211 Gef.: m/e = 211

Analog Beispiel 8 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-Allylamino-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

5 Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 218-220°C (Zersetzung).

Ber.: C 46,45 H 6,82 N 13,54

Gef.: 46,60 7,03 13,66

2-Dimethylamino-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-

10 oxalat-hydrat

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189-190°C

Ber.: C 46,83 H 6,95 N 12,60

Gef.: 47,03 6,89 12,49

15 Beispiel 9

6-Acetylamino-2-benzoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

---

Zu einer Lösung aus 4,2 g (0,02 Mol) 6-Acetylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 2,2 g (0,022 Mol) Triethylamin und 3,1 g

20 (0,022 Mol) Benzoylchlorid gegeben und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mit Essigsäure-ethylester extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

25 Ausbeute: 3 g (48 % der Theorie),

Schmelzpunkt: > 260°C

Ber.: m/e = 315

Gef.: m/e = 315

Analog Beispiel 9 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2,6-Diacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Ausbeute: 50 % der Theorie,

5 Schmelzpunkt: 258-259°C

Ber.: m/e = 252

Gef.: m/e = 252

6-Acetylamino-2-propionylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

10 Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 260°C

Ber.: m/e = 266

Gef.: m/e = 266

6-Acetylamino-2-phenylacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benz-

15 thiazol

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 112°C

Ber.: m/e = 329

Gef.: m/e = 329

20 Beispiel 10

2-Benzylamino-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

---

Zu einer Lösung aus 1,2 g (3,2 mMol) 6-Acetylamino-2-benzoylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 0,24 g (64 mMol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 8.

Ausbeute: 0,4 g (34 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 242-245°C

Ber.:	C	53,33	H	6,43	N	19,68
Gef.:		53,59		6,37		19,42

Analog Beispiel 10 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2,6-Diethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 38 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 241-243°C

Ber.:	C	44,29	H	7,10	N	14,09
Gef.:		44,06		7,27		13,85

10 6-Ethylamino-2-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 32 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 267-268°C

Ber.:	C	46,15	H	7,42	N	13,46
Gef.:		45,95		7,53		13,33

6-Ethylamino-2-[N-(2-phenyl-ethyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid-halbhydrat

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 248-251°C

Ber.:	C	53,25	H	6,84	N	10,96
Gef.:		53,3		6,64		10,89

2-(4-Chlor-benzylamino)-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 260°C

Ber.:	C	48,67	H	5,62	N	10,64
Gef.:		48,79		5,80		10,60

2-(2-Chlor-benzylamino)-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benz-thiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 251-253°C

5 Ber.: C 48,67 H 5,62 N 10,64  
Gef.: 48,57 5,78 10,57

2-(3,4-Dichlor-benzylamino)-6-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

Ausbeute: 62,5 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: > 260°C

Ber.: C 44,77 H 4,93 N 9,79  
Gef.: 44,85 4,82 9,96

6-Acetylamino-2-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Hergestellt aus 2,6-Diacetylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benz-15 thiazol bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-235°C

Ber.: m/e = 238

Gef.: m/e = 238

20 6-Acetylamino-2-benzylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Hergestellt aus 6-Acetylamino-2-benzoylamino-4,5,6,7-tetra-hydro-benzthiazol bei Raumtemperatur.

6-Acetylamino-2-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Hergestellt aus 6-Acetylamino-2-propionylamino-4,5,6,7-

25 tetrahydro-benzthiazol bei Raumtemperatur.

6-Acetylamino-2-[N-(2-phenyl-ethyl)-amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

Beispiel 11

6-Amino-2-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

---

Hergestellt aus 6-Acetylamino-2-ethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol analog Beispiel 4.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 155-158°C

Ber.: C 40,00 H 6,34 N 15,55

Gef.: 39,86 6,31 15,26

10 Analog Beispiel 11 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

6-Amino-2-benzylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrobromid

6-Amino-2-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrobromid

15 6-Amino-2-[N-(2-phenyl-ethyl)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrobromid

Beispiel 12

2-Benzoylamino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

---

20 3,0 g (15 mMol) 2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol werden in 15 ml Pyridin gelöst und tropfenweise mit 2,1 g (15 mMol) Benzoylchlorid versetzt. Nach Stehen über Nacht engt man ein, versetzt mit Sodalösung und extrahiert mit Chloroform. Den Chloroformextrakt engt man ein und

chromatographiert anschließend an Kieselgel (Fließmittel: Methylenechlorid/Methanol = 9/1). Die isolierte Base (Schmelzpunkt: 174°C) wird in Aceton gelöst und mit iso-propanolischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

5 Ausbeute: 2,8 g (49 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 284°C (Zersetzung)

Ber.:	C	51,33	H	5,65	N	11,23	Cl	18,94
Gef.:		51,51		5,76		11,32		18,75

Beispiel 13

10 6-Acetylamino-2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

---

3,1 g (20 mMol) 4-Acetylamino-cyclohexanon und 6,2 g (20 mMol) Formamidin-disulfid-dihydrobromid werden innig vermischt und im Heizbad bei einer Temperatur von 120-130°C 2 Stunden unter Röhren erhitzt. Anschließend nimmt man mit 15 Wasser auf, stellt mit Ammoniak alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Trocknen der Extrakte wird eingeengt, mit Aceton digeriert und abgesaugt.

Ausbeute: 1,8 g (42,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 195°C (Zersetzung)

20 Ber.: C 51,17 H 6,20 N 19,89

Gef.: 51,09 6,22 19,75

Analog Beispiel 13 wurde ausgehend von 4-Dimethylamino-cyclohexanon nachstehende Verbindung hergestellt:

2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol

25 Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189-190°C

Ber.: C 54,80 H 7,66 N 21,29

Gef.: 54,71 7,53 21,12

Beispiel I

Dragéekern mit 5 mg 2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydronbenzthiazol-dihydrochlorid

Zusammensetzung:

5 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Milchzucker	33,5 mg
Maisstärke	10,0 mg
Gelatine	1,0 mg
10 Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

Herstellungsverfahren

Die Mischung der Wirksubstanz mit Milchzucker und Maisstärke wird mit einer 10%igen wässrigen Gelatinelösung durch ein  
15 Sieb von 1 mm Maschenweite granuliert, bei 40°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Dragéekernen verpreßt. Die Herstellung muß in abgedunkelten Räumen vorgenommen werden.

20 Kerngewicht: 50 mg

Stempel: 5 mm, gewölbt

Die so erhaltenen Dragéekerne werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit  
25 Hilfe von Bienenwachs poliert.

Dragéegewicht: 100 mg

Beispiel II

Tropfen mit 5 mg 2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzthiazol-dihydrochlorid

---

Zusammensetzung:

5	100 ml Tropfsubstanz enthalten:	
	p-Hydroxybenzoësäure-methylester	0,035 g
	p-Hydroxybenzoësäure-n-propylester	0,015 g
	Anisöl	0,05 g
	Menthol	0,06 g
10	Ethanol rein	10,0 g
	Wirksubstanz	0,5 g
	Zitronensäure	0,7 g
	Natriumphosphat sek. x 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g
	Natriumcyclamat	1,0 g
15	Glycerin	15,0 g
	Dest. Wasser	ad 100,0 ml

Herstellungsverfahren:

Die p-Hydroxybenzoësäureester, Anisöl sowie Menthol werden in Ethanol gelöst (Lösung I).

20 Die Puffersubstanzen, die Wirksubstanz und Natriumcyclamat werden in dest. Wasser gelöst und Glycerin zugefügt (Lösung II). Lösung I wird in Lösung II eingerührt und die Mischung mit dest. Wasser auf das gegebene Volumen aufgefüllt. Die fertige Tropflösung wird durch ein geeignetes Filter filtriert. Die Herstellung und Abfüllung der Tropflösung muß unter Lichtschutz und unter Schutzbegasung erfolgen.

Beispiel III

Suppositorien mit 10 mg 2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

---

1 Zäpfchen enthält:

5	Wirksubstanz	10,0 mg
	Zäpfchenmassen (z.B. Witepsol W 45)	<u>1 690,0 mg</u>
		1 700,0 mg

Herstellungsverfahren:

Die feingepulverte Substanz wird mit Hilfe eines Eintauch-  
10 homogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte  
Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse wird bei 35°C in leicht  
vorgekühlte Formen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

Beispiel IV

15 Ampullen mit 5 mg 2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid

---

1 Ampulle enthält:

	Wirksubstanz	5,0 mg
	Zitronensäure	7,0 mg
20	Natriumphosphat sek. x 2 H <sub>2</sub> O	3,0 mg
	Natriumpyrosulfit	1,0 mg
	Dest. Wasser	ad 1,0 ml

Herstellungsverfahren:

In ausgekochtem und unter CO<sub>2</sub>-Begasung abgekühltem Wasser  
25 werden nacheinander die Puffersubstanzen, die Wirksubstanz  
sowie Natriumpyrosulfit gelöst. Man füllt mit abgekochtem  
Wasser auf das gegebene Volumen auf und filtriert pyrogen-frei.

Abfüllung: in braune Ampullen unter Schutzbegasung

Sterilisation: 20 Minuten bei 120°C

Die Herstellung und Abfüllung der Ampullenlösung muß in abgedunkelten Räumen vorgenommen werden.

Beispiel V

Dragées mit 1 mg 2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydrobenzthiazol-dihydrochlorid

1 Dragéekern enthält:

10	Wirksubstanz	1,0 mg
	Milchzucker	35,5 mg
	Maisstärke	12,0 mg
	Gelatine	1,0 mg
	Magnesiumstearat	0,5 mg
15		50,0 mg

Herstellungsverfahren:

Analog Beispiel I.

Kerngewicht: 50 mg

Stempel: 5 mm, gewölbt

20 Dragéegewicht: 100 mg

Als Wirkstoffe können in die pharmazeutischen Anwendungsbeispiele I bis V selbstverständlich an Stelle der genannten

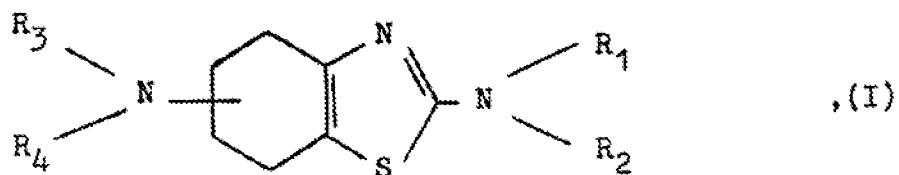
Verbindung alle übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel

I eingearbeitet werden wie z.B. 2-Amino-6-n-propylamino-

25 4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol-dihydrochlorid.

Patentansprüche

1. Tetrahydro-benzthiazole der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6  
5 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit je-  
weils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 1  
bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalka-  
noylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkyl-  
teil, wobei die oben erwähnten Phenylkerne jeweils durch 1  
10 oder 2 Halogenatome substituiert sein können,

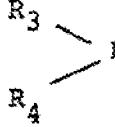
R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4  
Kohlenstoffatomen,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 7  
Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlen-  
15 stoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3  
bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7  
Kohlenstoffatomen, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkanoyl-  
gruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,  
wobei der Phenylkern durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome  
20 substituiert sein kann,

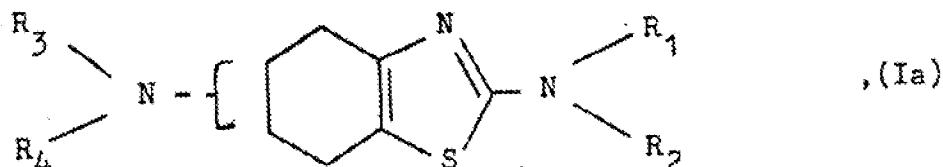
R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe bedeuten, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.

2. Tetrahydro-benzthiazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

10 die  N-Gruppe in 5- oder 6-Stellung steht, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.

3. Tetrahydro-benzthiazole der allgemeinen Formel



in der

15 R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Benzyl-, 2-Chlor-benzyl-, 4-Chlor-benzyl-, 3,4-Dichlor-benzyl- oder Phenylethylgruppe,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Propargyl-, Benzyl-, Chlorbenzyl-, Phenylethyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe,

R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3  
5 Kohlenstoffatomen oder eine Allylgruppe oder

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino- oder Morpholinogruppe bedeuten, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.

10. 4. Tetrahydro-benzthiazole der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in der die

R<sub>3</sub>      N-Gruppe in 6-Stellung steht, deren Enantiomere und  
R<sub>4</sub>      deren Säureadditionssalze.

15. 5. Tetrahydro-benzthiazole der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch 3, in der

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Amino- oder Allylaminogruppe und

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine Dimethylamino-, Diethylamino-, N-Allyl-N-(4-chlor-benzyl)-amino-, n-Propylamino- oder Pyrrolidinogruppe darstellen, deren Enantiomere und deren Säureadditionssalze.

20. 6. 2-Amino-6-dimethylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol,  
dessen Enantiomere und dessen Säureadditionssalze.

7. 2-Amino-6-n-propylamino-4,5,6,7-tetrahydro-benzthiazol,  
25 dessen Enantiomere und dessen Säureadditionssalze.

8. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

9. Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 3 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

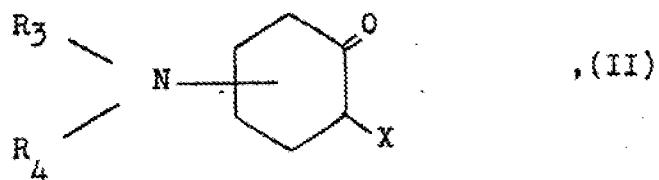
10. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 3 bis 7 oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes gemäß Anspruch 8 zur Behandlung von zentralnervösen neuro-psychiatrischen Erkrankungen und/oder zur Behandlung von Kreislauferkrankungen.

11. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 3 bis 7 oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes gemäß Anspruch 8 zur Behandlung der Parkinson'schen-Erkrankung bzw. des Parkinsonismus.

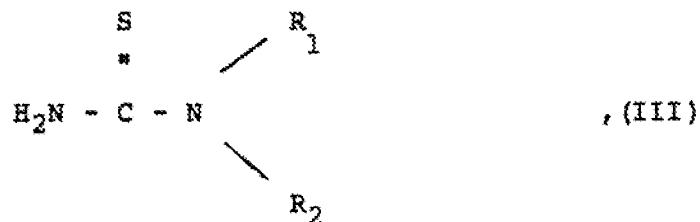
12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 3 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung der Tetrahydro-benzthiazole gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

a) ein Cyclohexanon der allgemeinen Formel

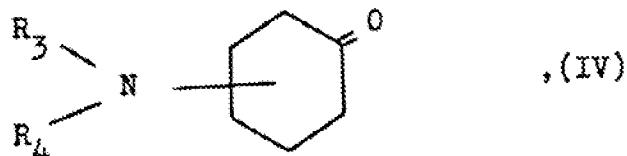


in der  
 $R_3$  und  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind  
und  
X eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B.  
5 ein Chlor- oder Bromatom, darstellen, mit einem Thioharn-  
stoff der allgemeinen Formel

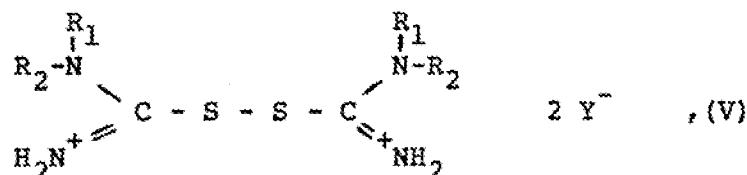


in der  
 $R_1$  und  $R_2$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind,  
umgesetzt wird oder

10 b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



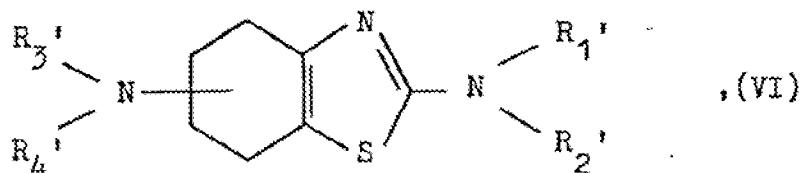
in der  
 $R_3$  und  $R_4$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind,  
mit einem Formamidindisulfid der allgemeinen Formel



in der  
15  $R_1$  und  $R_2$  wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind  
und

$\text{Y}^-$  ein Anion einer anorganischen oder organischen Säure darstellt, umgesetzt wird oder

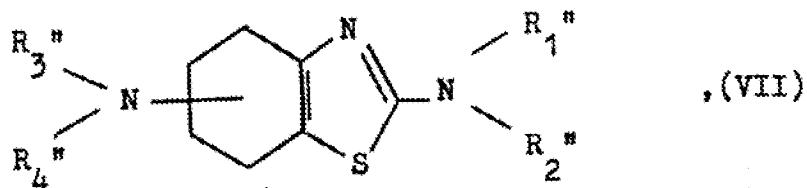
c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  oder  
5  $R_4'$  ein Wasserstoffatom darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

mindestens einer der Reste  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  oder  $R_4'$  eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe wie eine Acyl- oder  
10 Alkoxycarbonylgruppe, z.B. eine Acetyl-, Propionyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe, oder auch  $R_1'$  und  $R_2'$  oder  $R_3'$  und  $R_4'$  zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom einen Imidorest, z.B. den Phthalimiderest, bedeuten und  
15 die übrigen der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  oder  $R_4$  die für  $R_1$  bis  $R_4$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der in den Ansprüchen 1 und 2 erwähnten Acylreste bedeuten, abgespalten wird oder

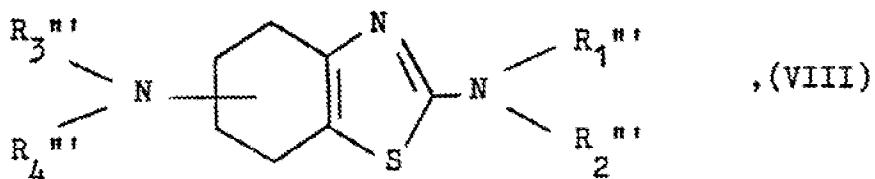
d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  oder  
20  $R_4$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Alkyl- oder Phenylalkylgruppen bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
mindestens einer der Reste  $R_1''$ ,  $R_2''$ ,  $R_3''$  oder  $R_4''$   
einen der in den Ansprüchen 1 und 2 erwähnten Acyl- oder  
Phenylacylreste darstellt und

5 die übrigen der Reste die für  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  in  
den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen besitzen, mit  
einem Metallhydrid in einem Lösungsmittel reduziert wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel  
I, in der mindestens einer der Reste  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  oder  
10  $R_4$  eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Alkyl-,  
Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkylgruppen  
bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  
mindestens einer der Reste  $R_1'''$ ,  $R_2'''$ ,  $R_3'''$  oder  
15  $R_4'''$  ein Wasserstoffatom darstellt und die übrigen der  
Reste  $R_1'''$ ,  $R_2'''$ ,  $R_3'''$  oder  $R_4'''$  die für  $R_1$  bis  
 $R_4$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Bedeutungen be-  
sitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$R_5$  - Z , (IX)

in der

$R_5$  eine der für  $R_1$  bis  $R_4$  in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Phenylalkylgruppen und

5 z eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder einen Sulfonsäurerest, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methoxysulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder Z zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes  $R_5$  ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird

10 und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste  $R_1$  oder  $R_3$  ein Wasserstoffatom darstellen, mittels entsprechender Acylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste

15  $R_1$  oder  $R_3$  einen der in den Ansprüchen 1 und 2 erwähnten Acylreste darstellt, übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird oder

20 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren übergeführt wird.



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,**  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

**0186087**

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 85116016.8
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Berittt Anspruch	KLAFFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
A	<p>EP - A1 - 0 044 443 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT)            * Ansprüche 5,7 *</p> <p>---</p> <p>US - A - 4 337 343 (MAILLARD et al.)</p> <p>* Zusammenfassung; Spalte 1,            Zeile 33 - Spalte 2, Zeile            16 *</p> <p>-----</p>	<p>1-4, 8,            9,13</p> <p>1,8,9,            13</p>	<p>C 07 D 277/82            A 61 K 31/425</p>
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int. Cl.4)
			C 07 D 277/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvoll Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-9,12,13</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 10,11</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur therapeutischen Behandlung            des menschlichen oder tierischen Körpers,            Artikel 52(4) EPÜ</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche		Prüfer
WIEN	26-03-1986		BRUS
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b>			
<input checked="" type="checkbox"/> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet <input checked="" type="checkbox"/> Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie <input checked="" type="checkbox"/> A : technologischer Hintergrund <input checked="" type="checkbox"/> Q : nichtschriftliche Offenbarung <input checked="" type="checkbox"/> P : Zwischenliteratur <input checked="" type="checkbox"/> T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		<input checked="" type="checkbox"/> E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist <input checked="" type="checkbox"/> D : in der Anmeldung angeführtes Dokument <input checked="" type="checkbox"/> L : aus andern Gründen angeführtes Dokument  <input checked="" type="checkbox"/> & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	